

· 临床研究 ·

儿童EB病毒相关性噬血细胞综合征52例临床特点及预后危险因素分析

叶子君, 李安, 王娅萍, 吴鹏, 戎留成, 方拥军*

南京医科大学附属南京儿童医院血液肿瘤科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的:分析EB病毒相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)患儿的临床特点、转归及预后危险因素。方法:选取南京医科大学附属南京儿童医院2012年8月—2018年9月诊治的EBV-HLH患儿52例,对患儿临床资料进行回顾性分析探讨影响预后的危险因素。结果:52例临床表现主要为持续性不规则发热(100.0%)、肝脏肿大(96.2%)及脾脏肿大(80.8%)。实验室检查中,所有患儿血浆EBV-DNA均为阳性(100.0%),其他主要表现有肝功能异常(100.0%)、铁蛋白升高(94.3%)及甘油三酯升高(91.4%)。52例中11例死亡(包括4例复发),好转或痊愈33例,出院后失访8例。生存组与死亡组在发热天数($P=0.036$)、血红蛋白($P<0.001$)、谷氨酰转氨酶($P=0.040$)、白蛋白($P=0.012$)、凝血酶原时间($P=0.006$)及国际标准化比值($P=0.028$)之间差异有统计学意义。发热天数 >14 d($P=0.003$)、血红蛋白减少($P=0.003$)、谷氨酰转氨酶增高($P=0.047$)、低白蛋白血症($P=0.043$)和凝血酶原时间延长($P=0.013$)是影响预后的不良因素,EB病毒再次活跃是复发的重要原因($P<0.001$)。使用HLH-1994(或HLH-2004)方案患儿存活率更高,但因病例数太少无统计学意义($P=0.565$)。结论:发热天数 >14 d、血红蛋白下降、谷氨酰转氨酶增高、白蛋白下降、凝血酶原时间延长是影响EBV-HLH患儿预后的不良因素,EB病毒再活跃患儿更易复发,预后极差。

[关键词] EB病毒;噬血细胞综合征;临床特点;预后危险因素;儿童

[中图分类号] R725.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)07-1039-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200721

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一组以CD8⁺T淋巴细胞和巨噬细胞在骨髓和淋巴组织增生、聚集,以及巨噬细胞吞噬血细胞为主要病理学特征的免疫功能紊乱性疾病^[1]。主要临床表现为发热、肝脾肿大、全血细胞减少及组织细胞噬血等,严重者可伴有各个系统功能进行性损害,尤以血液系统及肝脏损害突出^[2]。HLH根据不同的病因可分为原发性HLH和继发性HLH。继发性HLH主要原因为感染、肿瘤、结缔组织疾病等,而其中EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染相关性HLH是病毒感染性HLH中最常见的类型。同时,原发性HLH也可因感染EBV诱发,与继发性EB病毒相关性噬血细胞综合征(Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)在临床症状及病例特征

上难以鉴别。由于EBV-HLH患儿病情危重,进展迅速,预后较差,病死率高,分析儿童EBV-HLH临床特征及预后危险因素以指导临床诊疗十分必要。本研究对52例EBV-HLH患儿临床特点、实验室检查、治疗效果及预后的不同表现进行回顾性分析,以提高早期诊断率,并进一步分析其预后危险因素。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2012年8月—2018年9月在本院诊断为EBV-HLH患儿52例,男29例,女23例;年龄(2.5 ± 1.7)岁(8个月~8岁6个月),中位年龄1.96岁。以0~3岁儿童多见(占75%)。

按照国际组织细胞学会HLH-2004诊断标准^[3],符合HLH的分子生物学诊断或满足以下8条中的5条可诊断为HLH:①发热;②脾大;③血细胞减少(影响二或三系外周血细胞):血红蛋白 <90 g/L(新生儿血红蛋白 <100 g/L),血小板计数 $<100\times 10^9$ 个/L,中性粒细胞 $<1.0\times 10^9$ 个/L;④高甘油三酯血症和/或

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81670155)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fyj322@189.cn

低纤维蛋白原血症,禁食后甘油三酯>3.0 mmol/L,纤维蛋白原≤1.5 g/L;⑤骨髓、脾或淋巴结中发现噬血现象,无恶变证据;⑥自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)活性减低或缺乏;⑦血清铁蛋白≥500 μg/L;⑧可溶性CD25(sCD25)≥2 400 U/mL。本研究中所有患者在诊断时均满足8条诊断标准中的5条。活动性EBV感染的证据,符合下列二条之一:①血清学抗体检测提示原发性急性EBV感染或活动性感染;②分子生物学方法:在患儿血液、淋巴结、脑脊液、骨髓等组织中通过实时荧光定量PCR扩增、Southern blot、原位杂交法检测到EBV-DNA或EBV编码的RNA。且排除原发性HLH、肿瘤相关HLH继发EBV感染、风湿免疫病、寄生虫感染及合并其他病毒感染的病例。本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属均知情同意。

1.2 方法

回顾性收集患儿起病时临床症状、体征,包括发热天数、体温、肝、脾、淋巴结大小,有无皮疹、黄疸、呼吸道症状、消化道症状、泌尿系统症状及神经系统症状。实验室检查结果,包括外周血常规、生化指标检测、凝血功能检测、血脂、血清铁蛋白、NK细胞活性、EBV抗体、EBV-DNA检测、骨髓细胞学分析等。部分有条件患儿检测家族性相关基因。

患儿确诊为EBV-HLH后,部分通过门诊及病房随访,部分通过电话随访,随访时间截至2019年1月。

1.3 统计学方法

应用SPSS20.0统计软件对所有数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量数据采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料用率(%)描述,样本率比较采用卡方检验,预后危险因素分析采用单因素Logistic回归分析;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床表现

所有患儿均有不规则发热,发热持续时间均>7 d,平均(8.76±5.16) d,热峰38.0~42.3℃,平均(39.86±0.75)℃,起病急,抗生素及退热等对症治疗效果不佳。大多数患儿伴有肝脾及淋巴结肿大,多为单侧或双侧颈部淋巴结肿大,触诊淋巴结绿豆到蚕豆大小不等。呼吸道症状及浆膜腔积液也较为多

见,主要表现为咳嗽、呼吸急促、双肺呼吸音粗等。呼吸道症状常伴有浆膜腔积液,多发生在胸腔、腹腔,少数患儿可发生在心包及盆腔,也有患儿发生多浆膜腔积液。部分患儿存在消化道症状,主要表现为呕吐、便血、黑便、腹痛腹胀、腹泻、便秘等。56例中16例在面部、四肢、躯干有散在红色斑丘疹或粟粒样皮疹;8例黄疸;8例神经系统累及,表现为抽搐、意识障碍等;1例泌尿系统症状(表1)。

表1 EBV-HLH患儿临床表现

临床表现	例数	百分比(%)
肝脏肿大(右肋下1~7 cm)	50	96.2
脾脏肿大(左肋下5~7 cm)	42	80.8
淋巴结肿大	33	63.5
呼吸道症状	36	69.2
浆膜腔积液	23	44.2
消化道症状	15	28.8
皮疹	16	30.8
黄疸	8	15.4
神经系统累及	8	15.4
泌尿系统症状	1	1.9

2.2 实验室检查

外周血常规:23例出现三系减少,18例出现二系减少,8例仅有血小板下降。

生化及凝血功能:52例均有不同程度肝功能损害,52例乳酸脱氢酶(LDH)升高,47例丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,51例天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,43例谷氨酰转肽酶(GGT)升高以及45例白蛋白下降。另有48例甘油三酯升高,49例高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)下降。23例部分活化凝血酶原时间(APTT)延长,22例凝血酶原时间(PT)延长,43例纤维蛋白原下降,其中34例<1.5 g/L。

血清铁蛋白及sCD25:36例铁蛋白>1 500 μg/L(69.2%),送检47例sCD25结果均≥2 400 U/mL。

细胞免疫学检查:51例送检细胞免疫检查,41例NK细胞百分比下降,CD8⁺T细胞升高33例,CD4⁺T细胞降低者25例。

病毒学检测:所有患儿血浆EBV-DNA检测阳性,病毒拷贝数 $1.37 \times 10^3 \sim 1.42 \times 10^8$ /mL。42例进行EBV相关抗体检测:抗EBV(VCA)-IgM抗体阳性提示EBV原发感染,抗EBV(EBNA)-IgG抗体阳性表示既往感染或再激活。本组原发感染14例(26.9%),既往感染或再激活25例(48.1%)。

骨髓细胞学分析:51例在病初进行了骨髓穿刺检查,45例首次检查可见吞噬细胞(吞噬红细胞、血

小板及白细胞),14例骨髓增生明显活跃,2例骨髓增生抑制,3例可见异型淋巴细胞。

HLH相关基因检测:14例进行HLH相关基因检测,其中2例发现家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症3型基因(UNC13D)有2个杂合突变,其中1例基因检测结果如下:①c.1228A>C(编码区第1228号核苷酸由腺嘌呤变异为胞嘧啶),导致氨基酸改变p.I410L(第410号氨基酸由异亮氨酸变异为亮氨酸),为错义变异,经家系验证分析,其父该位点无变异,其母该位点杂合变异;②c.321+3A>T(编码区第321+3号核苷酸由腺嘌呤变异为胸腺嘧啶),导致氨基酸改变splicing(剪接突变),该变异不属于多态性位点,在人群中发生频率极低,经家系验证分析,其父该位点杂合变异,其母该位点无变异。余患儿未发现明显异常。由于医疗条件限制,仅送检5例患儿NK细胞活性,其中1例减低,另4例属于正常范围。

2.3 治疗与转归

52例中,2018年2月之前确诊后多依照HLH-2004方案化疗,共计38例,2018年2月后开始采用HLH-1994方案,共3例,其余9例予以地塞米松及支持治疗,2例仅予以支持治疗后家长放弃自动出院。38例采用HLH-2004化疗的患者中,22例(57.9%)治疗后评估处于持续缓解状态,2例按序化疗6~7个月后死亡,死因主要为呼吸衰竭、重度脓毒血症及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS),2例放弃治疗后死亡,4例复发(3例重新予HLH-2004方案诱导缓解后分别于治疗第1、2、4个月死亡,1例放弃治疗后死亡),8例失访,失访前均结束治疗且评估处于持续缓解状态;3例采用HLH-1994方案化疗的患儿随访结束时均处于持续缓解状态;9例予以地塞米松及支持治疗患儿,8例目前随访处于持续缓解状态,1例死亡。2例自动出院患儿死亡。

1例患儿采用HLH-2004方案化疗达到缓解后,因检测HLH相关基因发现UNC13D复合杂合变异,故行异基因造血干细胞移植治疗,完善患儿与其父母HLA配型后,选择其父亲作为供者对患儿进行外周血造血干细胞移植。目前持续随访中,一般情况良好。

除化疗之外,44例予以丙种球蛋白输注,45例给予抗病毒治疗(阿昔洛韦或更昔洛韦),其他治疗包括广谱抗菌药物、抗真菌药物应用、成分血制品支持治疗及血液透析等。多数EBV-HLH患儿经抗病毒治疗后无明显好转,持续高热,需激素甚至联

合应用环孢素A(CsA)、依托泊苷(VP-16)治疗。

2.4 预后危险因素分析

比较11例死亡与33例存活患儿发病年龄、发病初期临床表现及实验室检查指标的差异,结果发现两组患儿的发热天数、血红蛋白、GGT、白蛋白、PT及国际标准化比值(international normalized ration,INR)差异均有统计学意义($P < 0.05$,表2)。进而行单因素回归分析发现,患儿发热天数 >14 d、血红蛋白下降、GGT增高、低白蛋白血症及PT延长是影响EBV-HLH患儿预后的危险因素($P < 0.05$),进一步行多因素分析发现血红蛋白下降,PT >16 s是影响患儿预后的独立危险因素(表3)。比较4例治疗缓解后复发和40例未复发患儿发现,EB病毒再次活跃[抗EBV(EBNA)-IgG抗体阳性结合EBV-DNA检测阳性]患儿预后极差,更易复发(OR=2.000, $P < 0.001$)。对38例使用HLH-2004方案及3例使用HLH-1994方案化疗患儿,与11例仅予以地塞米松或支持治疗患儿病死率进行比较,发现使用HLH-1994(或HLH-2004)方案可以改善EBV-HLH患儿预后,病死率为19.5%(8/41),而非此方案的患儿病死率较高,为27.2%(3/11),但因病例数太少两组差异无统计学意义($P=0.565$)。

3 讨论

EBV是一种广泛感染的人类疱疹病毒,多发生于儿童时期。EBV感染导致的疾病涉及呼吸、血液、循环等多个系统,迁延不愈的患儿可转化为慢性EBV感染或HLH及恶性肿瘤,预后不良。继发性HLH中最常见的亚型为EBV-HLH(约占所有HLH患者的40%),其次是其他病毒、细菌感染或淋巴瘤相关HLH^[4]。

EBV-HLH是一种异质性疾病,临床症状多变,且进展复杂,可以是自限性疾病,也可以快速侵袭甚至导致死亡。有报道初步阐明了EBV诱导HLH的机制,EBV感染的B细胞诱导细胞毒性T细胞的增殖,随后激活巨噬细胞,导致不受控制的免疫激活和诱导的高细胞因子血症,称为“细胞因子风暴”。EBV通过在这些细胞表面表达的CD21靶向CD8⁺T或NK细胞,导致广泛的淋巴组织细胞活化,细胞因子产生不受控制。与其他继发性HLH相比,EBV导致的HLH预后更为凶险,病死率更高,存活时间更短^[5-6]。

本研究中所有患儿均有不同程度发热,热峰较高,热型不规则,考虑与患儿体内过度炎症反应有

表2 存活组与死亡组临床特点及实验室检查比较

指标	存活组(n=33)	死亡组(n=11)	P值
性别[n(%)]			0.227
男	16(48.5)	8(72.7)	
女	17(51.5)	3(27.3)	
年龄(月)	33.41 ± 20.75	21.60 ± 20.00	0.439
发热天数(d)	13.80 ± 5.93	19.40 ± 10.66	0.036
热峰(°C)	40.02 ± 0.65	39.93 ± 0.81	0.879
血常规			
白细胞($\times 10^9$ 个/L)	2.11(1.18, 4.79)	1.21(0.44, 0.52)	0.208
中性粒细胞($\times 10^9$ 个/L)	0.57(0.35, 0.95)	0.61(0.19, 0.77)	0.533
淋巴细胞(%)	60.84 ± 15.40	53.16 ± 29.26	0.277
单核细胞(%)	9.05 ± 3.52	6.77 ± 5.12	0.127
血红蛋白(g/L)	90.56 ± 13.47	69.20 ± 18.86	<0.001
血小板($\times 10^9$ 个/L)	70(36, 103)	40(7, 77)	0.051
C反应蛋白(mg/L)	23.88 ± 29.69	49.89 ± 49.46	0.052
降钙素原(μ g/L)	1.47(0.63, 5.69)	3.69(0.65, 6.17)	0.174
血沉(mm/h)	18.47 ± 19.94	24.75 ± 20.48	0.569
生化指标			
ALT(U/L)	222(87, 378)	185(55, 248)	0.189
AST(U/L)	250(146, 475)	288(153, 470)	0.903
GGT(U/L)	179(76, 368)	324(136, 1 305)	0.040
LDH(U/L)	1 576.56 ± 1 464.12	1 121.40 ± 561.05	0.338
肌酸激酶(U/L)	50.56 ± 32.56	37.50 ± 14.69	0.228
肌酸激酸同工酶(U/L)	24(16, 30)	28(20, 33)	0.423
总蛋白(g/L)	63.25 ± 12.38	53.51 ± 10.27	0.362
白蛋白(g/L)	34.87 ± 4.82	30.26 ± 5.08	0.012
总胆红素(μ mol/L)	8.01(5.25, 22.53)	8.18(5.06, 27.26)	0.786
直接胆红素(μ mol/L)	2.90(1.68, 11.91)	2.70(1.52, 15.53)	0.841
甘油三酯(mmol/L)	3.33 ± 1.24	3.88 ± 1.50	0.200
HDL-C(mmol/L)	0.61 ± 0.51	0.36 ± 0.30	0.154
凝血功能			
PT(s)	11.70(10.95, 13.15)	14.55(11.93, 18.50)	0.006
INR	1.02(0.94, 1.13)	1.20(1.01, 1.40)	0.028
APTT(s)	36.21 ± 10.72	42.68 ± 6.71	0.113
纤维蛋白原(g/L)	1.44 ± 0.63	1.20 ± 0.71	0.361
凝血时间(s)	20.64 ± 3.58	21.37 ± 4.29	0.659
铁蛋白[n(%)]			0.804
<500 mg/dL	1(3.0)	0(0.0)	
500~1 500 mg/dL	4(12.1)	3(27.3)	
>1 500 mg/dL	28(84.9)	8(72.7)	

关。EBV感染使CD8⁺T淋巴细胞异常活化和增生,并激活巨噬细胞,导致干扰素、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、可溶性白细胞介素(interleukin, IL)受体、IL-6、IL-10和巨噬细胞集落刺激因子等炎性细胞因子大量产生并释放,产生细胞因子风暴,引起组织细胞增生并吞噬自身血细胞。sCD25

水平升高及NK细胞比例减低有助于EBV-HLH的诊断及鉴别诊断^[7]。EBV-HLH患儿体内铁蛋白水平显著升高,对于早期确诊HLH有很高的敏感性和特异性^[8],因此铁蛋白是早期诊断的主要标准之一,其在治疗前后的变化水平可用来评估疗效及疾病的活动度。有研究表明,糖基化铁蛋白 $\leq 20\%$ 对于诊断

表3 死亡组与存活组相关指标 Logistic 回归分析

指标	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR 值	P 值	OR 值	P 值
发热天数>14 d	1.220	0.003	—	0.575
血红蛋白	0.905	0.003	0.850	0.006
GGT>400 U/L	4.667	0.047	—	0.442
白蛋白<30 g/L	1.400	0.043	—	—
PT>16 s	20.000	0.013	260.900	0.048
INR	16.698	0.081	—	—

HLH亦具有较高的敏感性,且更易识别早期死亡的高危人群^[8]。因而与仅关注铁蛋白最初极值比较,动态监测铁蛋白水平对于评估患者预后更有意义。

除了发热,本组患儿主要临床表现为外周血减少(二系及以上血细胞减少)、肝脾淋巴结肿大、呼吸道感染等,一旦发现这些临床表现,结合实验室检查(有无高甘油三酯血症、纤维蛋白原升高),应当及时做骨髓、脾或淋巴结病理检查,尤其骨髓涂片(本研究中骨髓涂片检出吞噬细胞81.25%),有时1次阅片未能发现吞噬细胞可多次阅片以提高检出率^[9]。本文中所有患儿血浆EBV-DNA均为阳性,抗EBV(VCA)-IgM抗体阳性14例(26.9%)提示EBV原发感染,抗EBV(EBNA)-IgG抗体阳性25例(48.1%)表示既往感染或再激活,提示EBV抗体需结合EBV-DNA同时检测。

本研究比较了11例死亡与33例存活患儿的发病年龄、发病年龄、临床表现及实验室辅助检查指标,结果发现患儿的发热天数>14 d、血红蛋白下降、GGT增高、低白蛋白血症及PT延长与EBV-HLH的预后相关($P < 0.05$),与文献报道相符^[10-11]。以往ACT、AST、LDH的增高被认为与疾病的严重程度相关^[12-13],本研究进一步发现GGT水平亦可影响疾病的预后。以上指标均能够反映患儿肝功能损害严重程度,当肝功能损害严重时,往往说明机体免疫调节机制紊乱。病程中出现肝功能损耗及凝血功能障碍时,也预示患者预后不佳。

EBV感染具有潜伏性,当机体免疫力下降时可再次活跃,其分子机制可能为EBV潜在膜蛋白-1(latent membrane protein-1, LMP-1)表皮生长因子通路可引起EBV感染的T细胞核内特定DNA合成,有助于EBV逃避人体免疫系统杀伤,达到在宿主体内长期潜伏的目的。此外,EBV感染患者体内可检测到SH2D1A基因突变,其编码蛋白SLAM相关蛋白(SLAM-associated protein, SAP)缺乏,同时EBV感染T细胞后可在其表面表达LMP-1,通过TNF相关因

子及NF- κ B途径抑制SAP的表达,两者共同削弱了SAP对Th1细胞因子分泌的抑制作用,从而引起细胞因子风暴。目前研究发现原发性EBV-HLH患者基因上的变化均为X染色体连锁,包括X连锁凋亡抑制蛋白缺乏症和其他类型X连锁淋巴组织增生综合征(X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP)。基因突变下调了固有免疫及适应性免疫相关基因的表达,使得Toll受体和T、B细胞功能降低,患者更易感染EBV从而诱发HLH。本研究证实了EBV再次活跃是预后危险的重要因素,目前尚无资料解释其中机制。由于EBV抗体并不能完全反映EB病毒活跃程度,定期检测EBV拷贝数对于观察并改善疾病预后具有重要意义。

EBV感染既可以是原发性HLH的触发因素,也可能是继发性HLH的发病原因,刘嵘等^[14]发现,有相当一部分EBV-HLH患儿具有遗传缺陷,并且HLH基因缺陷可能不影响EBV-HLH患儿的临床特征及治疗,即仅通过临床诊断不能区分原发性HLH和EBV-HLH。本研究中通过基因检测仅发现2例UNC13D复合杂合变异,低于其他文献报道,主要由于送检率不高。故对于发病年龄较小、疗效欠佳、病情反复的患儿,应当警惕家族性HLH,提高患儿基因送检率,同时积极寻找供者,及早做好移植准备,提高HLH患儿存活率。

本研究中,2018年2月前多采用HLH-2004方案进行治疗,根据2018年《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》^[15],2018年2月开始在诱导治疗期采用HLH-1994方案治疗,旨在抑制过度炎症状态,降低疾病活动性,对诱导治疗到8周完全缓解且不选择造血干细胞移植的患儿停药观察。38例使用HLH-2004方案化疗患儿存活率57.9%(22/38),3例使用HLH-1994方案存活率100%(3/3),仍需更进一步收集数据。有研究证实使用抗CD20单抗(利妥昔单抗)可使EBV-DNA复制明显降低,铁蛋白显著下降。由于EBV-HLH病情发展迅速,易导致多器官功能衰竭,早期支持治疗,如适当使用静脉滴注丙种球蛋白,及时静脉补充新鲜血浆和抗凝血酶Ⅲ,对于控制病情有一定意义。HLH-2004方案是基于HLH-1994方案重新修订,将CsA提前至诱导期与VP-16同时使用,既往被广泛应用,疗效亦得到证实,然而,尽管大多数患者可能由依托泊苷及地塞米松联合治疗获救,CsA预先加强治疗,皮质类固醇加入鞘内治疗并不能显著改善预后^[16]。故而目前根据HLH-1994和HLH-2004方案前瞻性临床研究

成果和国际组织细胞协会最新意见,推荐HLH诱导治疗期使用HLH-1994方案。

对于初经诱导治疗未能达到部分应答及以上疗效患者应尽早挽救治疗。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)可用于复发性/持续性/难治性HLH, HSCT是成人及青少年获得完全化解和长期存活的有效治疗办法,但EBV再次活化风险很高,发生率为47%^[17]。尽管目前尚无公认的移植最佳时机,建议按照HLH-1994方案化疗使HLH活动性降低后,在符合移植指征,如持续性NK细胞功能障碍、已证实家族性HLH、复发或难治性HLH及中枢神经系统受累的HLH,有合适供体的情况下尽早选择行allo-HSCT。

本研究是单中心观察性临床研究,收集病例较少,失访率较高,且家族性相关基因检测较少,导致部分研究内容不完善,今后仍需进一步积累临床资料,不断进行深入研究。

综上,EBV-HLH临床特征复杂,病情发展迅速,可累及多脏器功能严重危害生命,临床上遇到反复不规则发热,肝脾淋巴结肿大、外周血三系或二系进行性降低、肝功能异常损害及凝血功能异常的患者,应高度怀疑此病,并在积极干预治疗的同时完善相关检查,一旦确诊应及早使用HLH-1994方案进行治疗。

[参考文献]

- [1] ISHII E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: pathogenesis and treatment[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 47
- [2] AMIN N, SHAH I, BHATNAGAR S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children presenting as liver disease[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(2): 175-177
- [3] HENTER J I, HORNE A, ARICO M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131
- [4] ISHII E, OHGA S, IMASHUKU S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65
- [5] 黄莉,姚红霞. 61例继发性噬血细胞综合征临床治疗及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(2): 580-583
- [6] SONG Y, PEI R J, WANG Y N, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective analysis of 96 patients in a single center[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2018, 131(7): 776-783
- [7] 杜兴冉,徐 晓,周 晗,等. EB病毒相关噬血细胞综合征与其他EB病毒相关疾病的临床分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(6): 797-801
- [8] NABERGOJ M, MARINOVA M, BINOTTO G, et al. Diagnostic and prognostic value of low percentage of glycosylated ferritin in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study [J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(6): 620-624
- [9] 常 颖,陈佳美,曹 慧,等. EB病毒感染相关性噬血细胞综合征患者的临床诊断与骨髓细胞学特点分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(4): 736-738
- [10] BIN Q, GAO J H, LUO J M. Prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: an analysis of 116 cases [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(9): 1411-1418
- [11] SHAO X, XU Y, XU X, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A retrospective analysis of 23 patients in China [J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(2): 80-85
- [12] 王 华,高文瑾,刘安生,等. 儿童噬血细胞综合征54例临床及预后因素分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2013, 18(1): 31-34
- [13] 张雯雯,陈红兵,朱 君,等. 小儿噬血细胞综合征的发病机制及预后危险因素的分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(8): 1118-1122
- [14] 刘 嵘,师晓东,李君惠,等. 儿童EB病毒相关性噬血性淋巴组织细胞增生症的临床特征及相关基因缺陷 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(25): 1941-1946
- [15] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95
- [16] BERGSTEN E, HORNE A, ARICO M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study [J]. *Blood*, 2017, 130(25): 2728-2738
- [17] FU L, WANG J, WEI N, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(5): 628-635

[收稿日期] 2019-09-27